Aus der Abteilung für experimentelle Anästhesiologie

Des Instituts für Anästhesiologie

(Leiter: Prof. Dr. J. O. Arndt)

DER EINFLUß VON DEHYDROBENZPERIDOL AUF DEN EFFERENTEN HERZSYMPATHIKUS IM VERGLEICH MIT DEN WIRKUNGEN VON HYPOXIE UND BLUTVOLUMENÄNDERUNGEN AN WACHEN UND NARKOTISIERTEN HUNDEN.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Bernhard Köther und Rolf Rossaint

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0045

Aus der Abteilung für experimentelle Anästhesiologie

Des Instituts für Anästhesiologie

(Leiter: Prof. Dr. J. O. Arndt)

DER EINFLUß VON DEHYDROBENZPERIDOL AUF DEN EFFERENTEN HERZSYMPATHIKUS IM VERGLEICH MIT DEN WIRKUNGEN VON HYPOXIE UND BLUTVOLUMENÄNDERUNGEN AN WACHEN UND NARKOTISIERTEN HUNDEN.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Bernhard Köther und Rolf Rossaint

1983

»Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf«

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Arndt

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Thämer

Inhaltsverzeichnis

1.0	Einleitung	1 - 6
2.0	Methode	7 - 13
2.1	Versuchstiere	7
2.2	Chirurgische Maßnahmen	7 - 8
2.3	Methode zur Ableitung der Nervenaktivität am wachen Tier	8 - 10
2.4	Registrierungen	10
2.5	Versuchsmanöver	11
2.6	Versuchsablauf	11
2.7	Datenanalyse	12 - 13
3.0	Ergebnisse	14 - 35
3.1	Sympathikusaktivität und ihre Bewertung	14 - 16
3.2	Reaktion des efferenten Herzsympathikus auf Injektion von DHP an wachen und narkotisierten Hunden	17 - 21
3.3	Reaktion des efferenten Herzsympathikus auf Hypoxie und Blutvolumenänderungen an wachen und narkotisierten Hunden	22 - 28
3.4	Gegenüberstellung der maximalen Änderungen der integrierten sympathischen Nervenaktivität des N. cardiacus für die verschiedenen Testmanöver	29 - 30

3.5 Reaktion der efferenten sympathischen Nervenaktivität des N. splanchnicus auf physiologische und pharmakologische Reize 31 - 34
3.6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse 35
4.0 Methodenkritik 36 - 39
5.0 Diskussion 40 - 48
6.0 Zusammenfassung 49 - 51
7.0 Literaturverzeichnis 52 - 57

1.0 Einleitung

Die Experimente wurden mit dem Ziel unternommen, die Wirkung des Butyrophenons Dehydrobenzperidol (DHP) auf den efferent-sympathischen Herztonus am wachen und narkotisierten Tier zu analysieren und in seinem Ausmaß mit den physiologischen Reaktionen des efferenten Herzsympathikus auf Hypoxie und Blutvolumenänderungen zu vergleichen.

In der Anästhesie wird das Neuroleptikum DHP zusammen mit Opiaten und Lachgas zur Neuroleptanalgesie (NLA) verwendet. Seine Kreislaufwirkung, vor allem die geringgradigen Blutdruckabfälle werden unter zwei grundsätzlich verschiedenen Gesichtspunkten gedeutet: einerseits als Folge der direkten Blockade adrenerger alpha-Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur und andererseits als Folge einer zentralen Hemmung efferent-sympathischer Antriebe. Während die alpha-lytische Wirkung von DHP, die zwar im Vergleich zu den klassichen alpha-Rezeptorenblockern wie Phentolamin und Phenoxybenzamin nur schwach ausgeprägt ist, durch Studien an isolierten Gefäßpräparaten übereinstimmend und überzeugend dokumentiert wurde (Hyat, Muldoon, Rorie, 1980; Van Nueten, Renemann, Jansen,1977), sind demgegenüber die Publikationen zur Frage seines Einflusses auf das sympathische Nervensystem widersprüchlich. An Katzen in Lachgasnarkose bewirkte

DHP zwar als Zeichen einer zentral-sympathikolytischer Wirkung eine starke Hemmung sowohl der Spontanaktivität sympathischer Efferenzen wie auch ihre Aktivierung durch Hypoxie (Tauberger et al., 1975). Am Menschen fanden aber Havers und Kreppel, 1966 nach intraabdominalen Operationen Erhöhungen der renalen Kathecholaminausschüttung, was nur schwer mit einer Sympathikushemmung in Einklang zu bringen ist. Dieser Widerspruch könnte zwär dadurch zu erklären sein,daß die NLA entweder schmerzbedingte Reaktionen des adrenergen Systems nicht vollständig blockiert oder daß die vermehrte Ausscheidung der Katecholamine trotz Hemmung efferent-sympathischer Antriebe durch eine verminderte Rückaufnahme des Transmitters verursacht wurde (Göthert et al., 1977). Darüber hinaus aber sind die Wirkungen von DHP, sofern sie wie in diesen beiden Studien unter den Bedingungen einer Narkose hervorgerufen wurden, grundsätzlich mit Zurückhaltung zu interpretieren, denn DHP verstärkt wie eine Reihe anderer am zentralen Nervensystem dämpfend wirkender Pharmaka die Wirkung von Anästhetika, insbesondere der von Lachgas, das in den oben erwähnten Studien verwendet wurde (Stumpf et al., 1975). Demnach bleibt - ungeachtet des angedeuteten Widerspruchs im Ergebnis beider Studien - notwendigerweise die Frage offen, ob die unter solchen

Bedingungen beobachteten Effekte als Folge der Eigenwirkung von DHP oder aber lediglich Ausdruck der durch DHP verstärkten Lachgaswirkung sind.

Um das Dilemma der Wechselwirkung zwischen Anästhetika und DHP zu umgehen, erschien es geboten, die Reaktionen des sympathischen Nervensystems im Wachzustand zu studieren und die Summenaktivität eines efferent-sympathischen Nerven als neurophysiologisches Korrelat des efferent-sympathischen Tonus zu bewerten. Da die efferent-sympathischen Antriebe auf das Herz , die wegen der tachycarden Wirkungskomponente von DHP hier von besonderem Interesse waren, vor allem über den N. cardiacus cervicalis ventrolateralis geführt werden (Miller, Christensen, Evans, 1964) , ging es deshalb experimentell primär um die Analyse des Aktivitätszustandes dieses Nervens am wachen Tier.

Die Ableitung der Nervenaktivität am wachen Tier ist allerdings technisch schwierig . Sie ist bisher nur wenigen Autoren gelungen (Kirchner,1973; Schmitt et al.,1973; Ninomiya et al.,1976; Schad und Seller,1976; Groß und Kirchheim,1980), und die bisher publizierten Beobachtungen bieten keine tragfähige Basis zur quantitativen Bewertung pharmakologischer Effekte, weil erstens die Ableittechniken zur Zeit nicht standardisierbar sind und zweitens die von oben genannten Autoren publi-

zierten Daten von Nieren- bzw. Splanchnikusnerven, nicht jedoch von den hier interessierenden sympathischen Herzefferenzen stammen. Um deshalb das Ausmaß der DHP-Wir- auf den Herzsympathikus verdeutlichen zu können, wurde die Reaktion des Systems auf bestimmte Standardreize wie Änderungen des Blutdrucks, des Blutvolumens bzw. einer temporären Hypoxie in jedem einzelnen Versuch zum Vergleich herangezogen. Diese Testreize boten sich an, weil ihre Wirkungen bereits von anderen Autoren beschrieben wurden. So herrscht Übereinstimmung darüber, daß zwischen dem Aktivitätszustand sympathischer Nerven einerseits und Blutdruck und Blutvolumenänderungen andererseits ein reziprokes Verhältnis besteht und daß Hypoxie den efferenten Sympathikus besonders stark aktiviert. Diese Fragestellungen wurden durch Versuche an narkotisierten Tieren (Kehrel und Weidinger, 1972; Weidinger und Leschhorn, 1964) wie auch an wachen Tieren (Kirchner et al., 1973; Schad und Seller, 1976; Groß und Kirchheim, 1980) gedeckt.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Studie bezieht sich auf die Frage, in welcher Weise die DHP-Wirkung durch eine Narkose beeinflußt wird. Da nämlich wegen des großen Aufwandes zur Registrierung der Nervenaktivität am wachen Tier, Fragen , wie sie hier zur Diskussion gestellt werden, auch in Zukunft im akuten Versuch am

narkotisierten Tier untersucht werden müssen, sind Informationen über die Wechselwirkung von Narkosemitteln mit bestimmten Pharmaka von Interesse. Für neurophysiologische Studien empfiehlt sich insbesonders Chloralose als Narkosemittel, weil sie anders als z.B. Barbiturate und Inhalationsanästhetika die Aktivität sympathischer Efferenzen zumindest nicht hemmen (Schad und Seller, 1975) Es lag deshalb nahe, die Wirkung von DHP auch in Kombination mit Chloralose zu studieren und die Ergebnisse mit denen am wachen Tier zu vergleichen.

Unter der wohl berechtigten Annahme, daß die postganglionären Neurone des N. cardiacus cervicalis ventrolateralis als letzte gemeinsame Endstrecke die aus dem ZNS stammenden efferent-sympathischen Antriebe zum Herzen führen, und folglich ihr Aktivitätszustand neurophysiologisches Korrelat des sympathischen Herztonus ist, wurden auf der Grundlage der Summenaktivität dieses Nerven wie unter Berücksichtigung von Blutdruck und Herzfrequenz drei Fragen gestellt:

1. Welchen Einfluß hat DHP auf den sympathischen Herztonus?

2. Welchen Einfluß haben Änderungen des Blutdrucks bzw.

des Blutvolumens sowie der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration auf den sympathischen Herztonus und in welchem Verhältnis stehen diese Effekte zu denen durch DHP induzierten?

3. In welcher Weise modifiziert eine Narkose mit Chloralose die Reaktion des Herzsympathikus auf die verschiedenen experimentellen Maßnahmen?

2.0 Methode

2.1 Versuchstiere

Die Ergebnisse stammen von 13 Bastardhunden mit einem mittleren Körpergewicht von 25+/-5 kg, an ihnen wurden 71 Versuche durchgeführt, und zwar 46 im Wachzustand und 35 in Narkose.
Die Tiere wurden für die vorbereiteten Operationen, d.h. für die Implantation der Registrier-Elektroden und der Druckkatheter mit Chloralose narkotisiert. Sie erhielten 1,5 ml/kg einer 5%-igen Propylchloralose-Lösung intravenös,wurden endotracheal intubiert und über eine Starlingpumpe mit Sauerstoff beatmet.Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden bei Bedarf 0,4 ml/kg Chloralose-Lösung nachinjiziert.

2.2 Chirurgische Maßnahmen

Durch linksseitige Thorakotomie im dritten Interkostalraum wurde der von Miller, Christensen und Evans, 1964, als hauptsächlich sympathische Herzefferenzen führende N. cardiacus cervicalis ventrolateralis identifiziert und freipräpariert. Dieser Nerv verläuft parallel zur A. subclavia und zum N. vagus.
Bei vier Hunden wurde gleichzeitig zur chronischen Ableitung der Sympathikusaktivität der N. splanchnikus major durch einen linksseitigen Flankenschnitt vom

Retroperitonealraum hier paravertrebral an seiner Austrittstelle aus dem Diaphragma aufgesucht und freigelegt.
Schließlich wurden zur fortlaufenden Registrierung des Blutdrucks und zur raschen Entnahme bzw. Retransfusion von Blut Silikonkatheter in die thorakale Aorta bzw. über die rechte V.jugularis interna in den rechte Vorhof vorgeschoben.
Bei zwei Hunden wurden zusätzlich ein Katheter in das Perikard implantiert. Über diesen Katheter wurde Procain zur reversiblen Denervierung des Herzens in die Perikardhöhle injiziert (Arndt et al.,1981; Samodelow et al., 1982), womit überprüft werden konnte, welchen Anteil kardiale Afferenzen auf die abgeleitete Summenaktivität des hier zur Diskussion stehenden efferentsympathischen Herznerven haben.
Katheter und Kabel der Ableitelektroden wurden subkutan in Hauttunneln zwischen den Schulterblättern nach außen geführt, und die Operationswunden sachgerecht versorgt. Postoperativ wurden die Tiere unter antibiotischer Therapie tierpflegerisch betreut.

2.3 Methode zur Ableitung der Nervenaktivität am wachen Tier

Die Technik der Ableitung der Summenaktivität vom N. cardiacus lehnt sich im wesentlichen an das von

Niederstrasser,1982 entwickelte Verfahren an, das im folgenden kurz beschrieben sei. Dabei geht es darum, die Nervenaktivität bipolar über chronisch implantierte Elektroden mit gleichzeitig implantierten Miniaturverstärkern abzuleiten. Es handelt sich dabei um Nadelelektroden eigener Konstruktion aus elektrolytisch abgeätztem Wolframdraht mit einem Schaftdurchmesser von 40 µm und 3 mm Länge. Diese Nadeln hoher Elastizität, Steifigkeit und Korrosionsbeständigkeit werden durch den Nerven gestochen und mit gewebeverträglicher Isoliermasse, und zwar einem Zwei-Komponenten-Silikon-Kautschuk Silgel 604 der Fa. Wacker Chemie vergossen. Über eine zweiadrige, flexible, abgeschirmte Litze, die an die verkupferten Enden der Elektrodennadeln angelötet waren, wurden die Ableitelektroden an einen implantierten Miniaturverstärker eigener Konstruktion - Verstärkung 60 dB, Frequenzbreite 70 Hz bis 30 kHz, Differenzeingangswiderstand 20 MOhm - angeschlossen. Dieses Verfahren wurde zur weiteren Minimalisierung mechanischer Nervenschädigung in zwei Punkten modifiziert: 1. Der Nerv wurde in einen halboffenen, weichen Silikonschlauch gelegt, der über eine flexible Silikonunterlage mit dem darunterliegenden Gewebe fixiert wurde. Auf diese Weise konnten die beiden Nadelelektroden sowohl durch den Nerven als auch durch die Schlauchwandung gestochen werden und nach Umbiegen der Nadelenden in

ihrer Lage unter Verhinderung stärkerer Zugwirkumgen befriedigender fixiert werden.

2. Die gesamte Ableitstelle wurde mit einer Silikon-Kautschukmasse übergossen, um sie gegen mechanische Einflüsse, wie sie durch Bewegungen der Tiere hervorgerufen werden können, zu schützen. Zusätzlich verhinderte diese Vergußmasse weitgehend das Eindringen von Körperflüssigkeit in das Implantat und den dadurch bedingten Kurzschluß zwischen den beiden Nadelelektroden. Bei der Vergußmasse handelt es sich um den gewebeverträglichen Zwei-Komponenten-Silikonkautschuk (Silgel 604 der Fa. Wacker Chemie), eine Weiterentwicklung des von Schad und Seller, 1975, zur chronischen Ableitung vom Nierensympathikus verwendeten Silgel 504, der ohne Wärmeentwicklung und ohne Freisetzung von gewebetoxischen Substanzen polymerisiert und durch Hinzugabe von Silikonöl eine gewebeähnliche Konsistenz gewinnt.

2.4 Registrierungen

Auf einem 8- Kanaldirektschreiber wurden folgende Parameter während der Versuche registriert:
Die Spike-Aktivität des N. cardiacus, das Zeitintegral der Nervenaktivität, der arterielle Blutdruck elektromanometrisch über flüssigkeitsgefüllte Katheter (Statham) und die Herzfrequenz über einen EKG-gesteuerten Kardiotachometer.

2.5 Versuchsmanöver

DHP wurde in drei verschiedenen Dosierungen intravenös als Bolus injiziert, und zwar 0,125 , 0,25 , und 0,5 mg/kg Körpergewicht. Zur Überprüfung der Reaktion der Summenaktiviät des Nerven bzw. des Kreislaufs wurden folgende Testreize angewendet:

1. Änderungen des Blutvolumens um etwa 13% des zu 80 ml/kg angenommenen Blutvolumens durch Aderlaß, Retransfusion des entnommenen Blutvolumens bzw. Expansion des Blutvolumens mit einem Plasmaexpanders (Dextran). Die Blutvolumenänderungen wurden jeweils innerhalb von drei Minuten vorgenommen.
2. Sauerstoffmangelatmung zur Erzielung einer temporären Hypoxie. Dabei atmeten die Hunde während drei Minuten über eine Maske ein Sauerstoff-Stickstoffgemisch mit einem Sauerstoffanteil von 10% bei einem Fluß von 20 l/min. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration wurde dabei massenspektrometrisch fortlaufend verfolgt. Nach einer Hypoxieperiode erhielten die Hunde reinen Sauerstoff.

2.6 Versuchsablauf

Die Versuche in Chloralose-Narkose wurden jeweils am Operationstag nach Implantation der Ableitelektroden und Verschluß der Wundhöhlen,die am wachen Tier zwischen dem 1. und 7. postoperativen Tag, und zwar jeweils unter

Spontanatmung durchgeführt. Die eigentlichen Versuche begannen stets erst dann, wenn die registrierten Parameter über einen Zeitraum von mindestens fünf Minuten konstant blieben, d.h. steady-state-Werte erreicht hatten. An jedem Versuchstag wurden zunächst die verschiedenen Testverfahren durchgeführt, und zwar in der Sequenz Aderlaß, Retransfusion des entnommenen Blutvolumens, Expansion des Blutvolumens mit Dextran, Atmung eines Sauerstoffmangelgemisches und schließlich Atmung von Sauerstoff. Zwischen den einzelnen Testmanövern wurden mehrere Minuten zugewartet bis sich die registrierten Parameter wieder auf ihre Ausgangswerte eingependelt hatten. Diese Kontrollperioden lagen zwischen 15 - 30 Minuten zwischen den einzelnen Manövern. Danach wurde den Hunden DHP injiziert und sein Einfluß auf die gemessenen Parameter über 20 min verfolgt. Die Tiere erhielten ausnahmslos nur eine einzige DHP-Injektion pro Versuchstag.

2.7 Datenanalyse

Die Summenaktivität des N. cardiacus, und zwar die Spikes wie auch die integrierte Aktivität, Blutdruck und Herzfrequenz wurden fortlaufend registriert und das Verhalten der Parameter im Zeitverlauf unter den verschiedenen Testmanövern verfolgt. Die Daten wurden

von Minute zu Minute abgelesen, als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen angegeben und diagrammatisch dargestellt. Zur Signifikanzberechnung wurde der Student-T-Test für gepaarte Daten angewendet. Zum Vergleich der Effekte der verschiedenen experimentellen Manöver wurden die maximalen Abweichungen herangezogen und mit Hilfe des Student-T-Tests für ungepaarte Daten auf Signifikanz getestet, wobei hier wie oben das 5%-Niveau als Signifikanzgrenze zugrunde gelegt wurde.

3.0 Ergebnisse

3.1 Sympathikusaktivität und ihre Bewertung

Charakteristischerweise feuern efferent-sympathische Nerven bei normalen Kreislaufverhältnissen im Wachzustand wie auch in Narkose pulssynchrone Entladungssalven unterschiedlicher Amplitude und Dauer.
Beispiele dafür sind die Oszillographenbilder in Abb. 1. Am Anfang und am Ende dieser Originalregistrierung sind bei etwa gleichem Blutdruck weitgehend identische Entladungssalven zu erkennen, im Bild in der Mitte fehlen diese Entladungssalven, weil in dieser Phase durch intravenöse Injektion von Noradrenalin über einen temporären Blutdruckanstieg der Sympathikus über Vermittlung der Baroreflexe reflektorisch blockiert wurde. Änderungen des Nervenimpulsstromes, d.h. der Entladungsfrequenz der Einzelfaser bzw. der Zahl der aktiven Fasern (Rekrutierungs-Effekt) äußern sich am klarsten in Änderungen der Amplitude bzw. der Dauer der Einzelsalven, was nur durch ständige Inspektion der Entladungen auf dem Oszilloskop zu erkennen ist. Um aber auch eine fortlaufende Registrierung des Aktivitätszustandes zu erhalten, wurden die Salven elektronisch gleichgerichtet und integriert, so daß sich nach Art einer Hüllkurve über der Salve ein Analogsignal ergab, das die Inform-

ationen Salvenamplitude und -dauer pro Zeit enthielt. Dieses Signal wurde schließlich einem Integrator zugeführt, dessen Ausgangsspannung als "integrierte Nervenaktivität" eine fortlaufende Registrierung der Nervenaktivität ermöglichte. Auf dieser Basis wurden Änderungen der Aktivität folgendermaßen quantifiziert: Die steady-state-Aktivität zu Beginn der Versuche wurde willkürlich als 100% und der Nullwert des Integrators durch eine komplette Aktivitätshemmung während eines temporären Blutdruckanstieges nach intravenöser Injektion von Noradrenalin (Noradrenalin-Test) als Nullpunkt festgesetzt. Auf diese Weise erhält man eine Relativskala , auf deren Basis Aktivitätsänderungen quantifiziert werden können. Die Festlegung der Skala wurde vor jedem einzelnen Testmanöver wiederholt. Die so gewonnene integrierte Nervenaktivität läßt in Abb. 1 deutlich die Änderung des Aktivitätszustandes erkennen: jede einzelne Entladungssalve erhöht je nach Amplitude und Dauer das integrierte Signal, während der Entladungspause nach Noradrenalininjektion fällt das Signal auf Null, um mit Einsetzen der Entladungen allmählich wieder auf den Ausgangswert zurückzukommen.

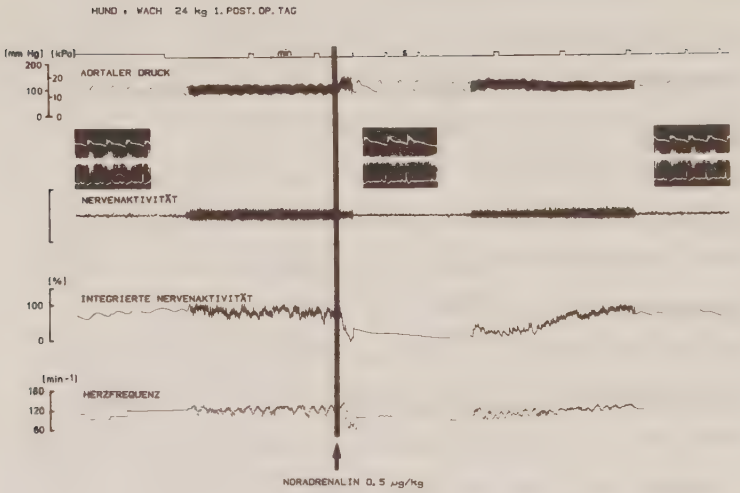

Abb.1
Reflektorische Hemmung der Nervenaktivität des N. cardiacus im Noradrenalintest. Wacher Hund, Originalregistrierung.
Unmittelbar nach der Noradrenalininjektion steigt der Blutdruck unter Abnahme der Herzfrequenz an, wobei als Zeichen der kompletten Blockade des sympathischen Impulsstromes die pulssynchronen Entladungen in den Oszillographenbildern unter Abfall des integrierten Nervensignals ausfallen.
Zwischen der Ausgangsaktivität vor der Noradrenalininjektion (=100%) und der kompletten Blockierung unter Noradrenalin (= Nullpunkt der Skala) lassen sich Nervenaktivitätsänderungen quantifizieren.

3.2 Reaktion des efferenten Herzsympathikus auf Injektion von DHP an wachen und narkotisierten Hunden.

Im pharmakologischen Teil der Arbeit ging es um die Analyse der Reagibilität des sympathischen Nervensystems auf DHP. Ausnahmslos wurde durch DHP die Aktivität des N. cardiacus unter Herzfrequenzsteigerungen und leichtem Blutdruckabfall erhöht. Die DHP-Wirkung entwickelte sich allmählich und erreichte ihr Maximum innerhalb weniger Minuten nach der Injektion, wobei die Tiere deutliche Zeichen einer Sedierung boten.

Die Originalregistrierung von einem wachen Hund in Abb. 2 veranschaulicht die typischen Effekte. Die integrierte Sympathikusaktivität und auch die Herzfrequenz steigen deutlich an. Die Erhöhung der integrierten Nervenaktivität ist dabei nicht etwa Folge der Herzfrequenzsteigerung, sondern tatsächlich Ausdruck der Aktivierung des sympathischen Nervenimpulsstromes; denn die zeitgerecht eingefügten Oszillographenbilder lassen eine augenfällige Verbreiterung und Erhöhung der Entladungssalven unter DHP im Vergleich zu den Kontrollperioden erkennen. Als Ausdruck der allmählichen Entwicklung des Effektes steigt die integrierte Nervenaktivität wie auch die Herzfrequenz in diesem Falle innerhalb von 4 - 5 Minuten auf ihr Maximum an.

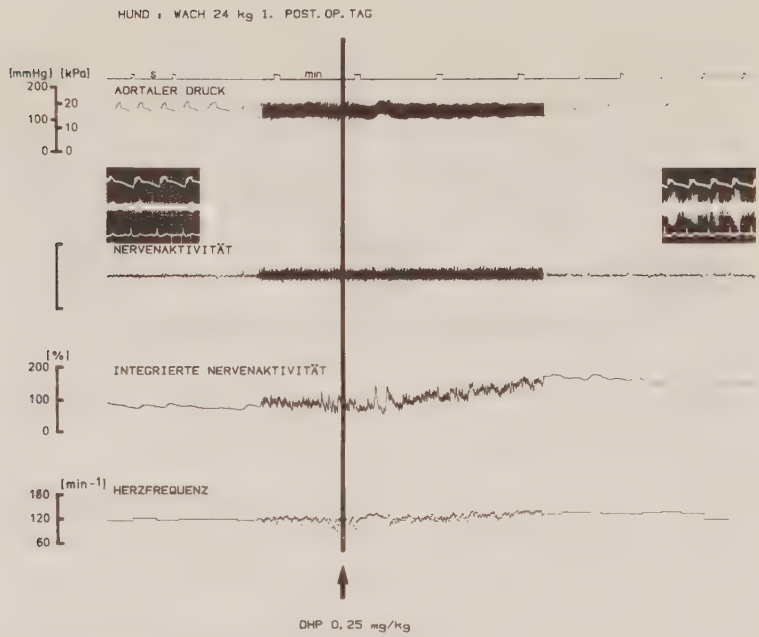

Abb.2
Efferente Nervenaktivität des N. cardiacus nach Injektion von DHP. Wacher Hund, Originalregistrierung.
Nach Injektion von DHP nimmt der efferent-sympathische Aktivitätsstrom allmählich zu und erreicht nach einigen Minuten ein Maximum. Diese Aktivierung äußert sich in einer deutlichen Erhöhung und Verbreiterung der pulssynchronen Entladungssalven in den Oszillographenbildern, Aktivierungszeichen, die auch im Anstieg der Summenaktivität zum Ausdruck kommen.
DHP steigert also efferent-sympathische Anstiege zum Herzen des wachen Hundes.

Ähnlich verliefen alle anderen Versuche an wachen Tieren, deren Reaktionen in Abb. 3 zusammengefaßt wurden. Unabhängig von der Dosis steigt die integrierte Nervenaktivität nach der Injektion von DHP innerhalb von etwa fünf Minuten auf ein Maximum an, das über den gesamten Beobachtungszeitraum, d.h. bis zur 16. Minute deutlich und statistisch signifikant über dem Aktivitätszustand vor der DHP-Injektion liegt. Diese starke und bei den hier gewählten Dosierungen dosisunabhängige Sympathikusaktivierung geht schließlich einher mit einem Anstieg der Herzfrequenz bei geringfügigem Blutdruckabfall.

Qualitativ ähnlich, wenn auch im Ausmaß weniger stark ausgeprägt, reagiert der Herzsympathikus auch an den gleichen Tieren unter Narkose mit Chloralose auf DHP. Auch hier kommt es nach der zusammenfassenden Darstellung in Abb.4 zu einer Zunahme der integrierten Nervenaktivität unter geringfügigem Abfall des Blutdrucks, allerdings liegen bei den Versuchen das Maximum der integrierten Nervenaktivität nur um etwa 20% über den Kontrollwerten vor der Injektion, wobei diese Unterschiede - Aktivitätssteigerung um 20% unter Chloralose gegenüber 60% im Wachzustand - nach dem Ergebnis des Student-T-Test für ungepaarte Daten signifikant sind.
DHP aktiviert also den Herzsympathikus am wachen Tier und ebenso, wenn auch deutlich schwächer, in Narkose mit Chloralose.

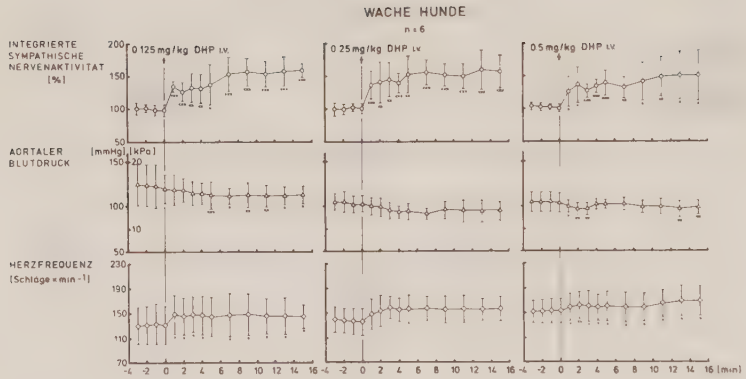

Abb.3
Reaktion des efferenten Herzsympathikus, des Blutdrucks und der Herzfrequenz im Zeitverlauf nach Injektion von DHP am wachen Tier.
Mittelwerte und Standardabweichung von sechs wachen Hunden. Signifikanzangabe: x: $p < 0,05$; xx: $p < 0,01$; xxx: $p < 0,005$. DHP-Dosen am wachen Tier: 0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg.
Alle drei applizierten Dosen bewirkten bei den wachen Hunden einen Anstieg des efferenten Herzsympathikus um ca. 60% bei leicht abfallendem Blutdruck und zunehmender Herzfrequenz.
DHP aktiviert also am wachen Hund den efferenten sympathischen Impulsstrom. Dieser Effekt ist nicht dosisabhängig.

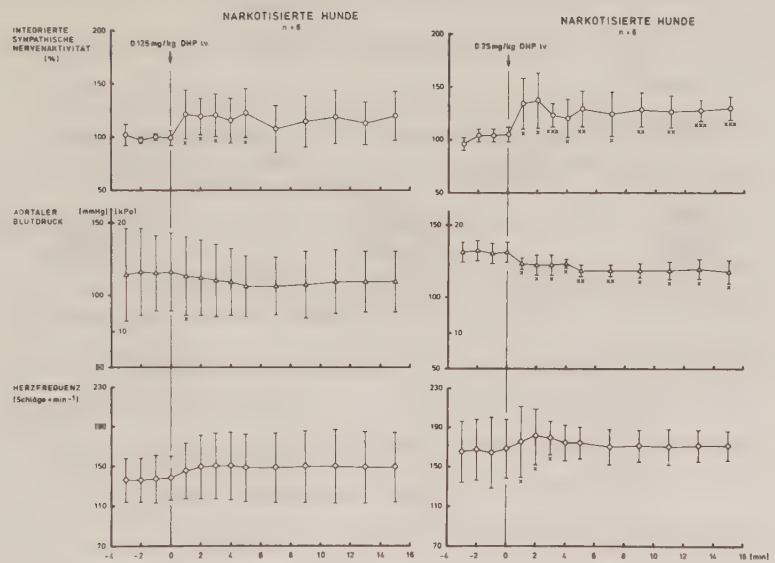

Abb.4
Reaktion des efferenten Herzsympathikus, des Blutdrucks und der Herzfrequenz im Zeitverlauf nach Injektion von DHP an Tieren unter Chloralose-Narkose.
Mittelwerte und Standardabweichung von sechs Hunden unter Chloralose. Signifikanzangabe: x: $p < 0,05$; xx: $p < 0,01$; xxx: $p < 0,005$. DHP-Dosen am narkotisierten Hund: 0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg.
Beide Dosen bewirken bei den narkotisierten Hunden einen Anstieg des efferenten Herzsympathikus um ca. 20% bei leicht abfallendem Blutdruck und zunehmender Herzfrequenz.
DHP aktiviert also den efferenten sympathischen Impulsstrom auch an Hunden unter Chloralose-Narkose. Der Effekt ist nicht dosisabhängig.

3.3 Reaktion des efferenten Herzsympathikus auf Hypoxie und Blutvolumenänderungen an wachen und narkotisierten Hunden.

Das Ausmaß dieser DHP-bedingten Aktivierung des Sympathikus wird besonders augenfällig, wenn man die Reaktionen auf bestimmte Reize wie Hypoxie und Blutvolumenänderungen in Betracht zieht.

Als besonders starker, den Sympathikus aktivierender Reiz gilt die Hypoxie. Ihre Wirkung sei an Hand einer Originalregistrierung in Abb. 5 an einem wachen Tier demonstriert. Atmung des Sauerstoffmangelgemisches löst hier charakteristischerweise einen parallelen Anstieg der integrierten Nervenaktivität, der Herzfrequenz und des Blutdrucks aus, Effekte, die in der nachfolgenden Periode unter Atmung von Sauerstoff wieder umgekehrt werden. Auch hier ist der Anstieg der integrierten Nervenaktivität nicht etwa Ausdruck der unter Hypoxie auftretenden Tachykardie, sondern tatsächlich Folge der Aktivierung des efferenten Nervenimpulsstromes; denn das Oszillographenbild in der Mitte der Abb. 5 zeigt deutlich die erhöhten und verbreiterten Entladungssalven im Vergleich zu den Kontrollen davor und danach.

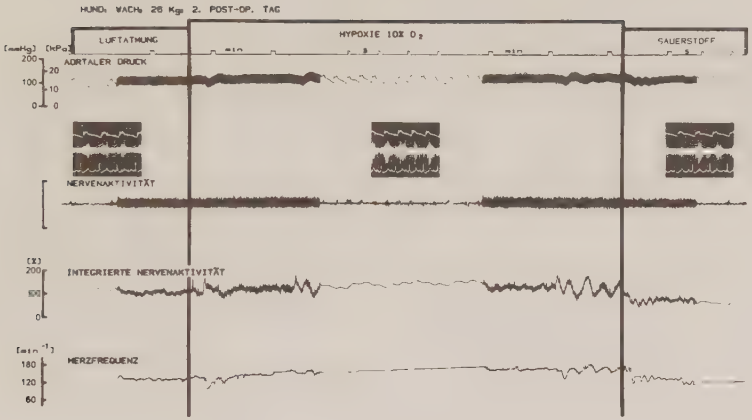

Abb.5
Reaktion des efferenten Herzsympathikus auf Hypoxie. Wacher Hund, Originalregistrierung. Atmung eines Sauerstoffmangelgemisches mit 10% O_2 für 3 min und anschließend Sauerstoff.
Unter Sauerstoffmangelatmung wird die Sympathikusaktivität, erkenntlich an der Erhöhung und Verbreiterung der Entladungssalven im Oszillographenbild, gesteigert. Das Ausmaß dieser Aktivierung wird auch an der integrierten Nervenaktivität deutlich, die nach Übergang auf Sauerstoffatmung am Ende der Registrierung unter Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz wieder abfällt.
Hypoxie steigert also efferent-sympathische Antriebe zum Herzen des wachen Hundes.

Nach gleichem Muster verliefen alle anderen Versuche, und zwar am wachen Tier ebenso wie unter Chloralose, wobei allerdings auch hier das Ausmaß der Effekte in Narkose merklich geringer war als am wachen Tier. Abb. 6 faßt die Versuche zusammen. Mit Beginn der Sauerstoffmangelatmung steigen am wachen Hund (links im Bild) alle drei Parameter kontinuierlich an und erreichen in der 3. Minute ein Maximum. Unter Sauerstoffatmung kehren sich diese Effekte wieder um und erreichen innerhalb von Minuten die steady-state-Werte vor Versuchsbeginn. Am narkotisierten Tier (rechts im Bild) kommt es ebenfalls zu einer Aktivierung des Sympathikus, der Effekt ist aber deutlich geringer als am wachen Tier, wird allerdings nicht von nennenswerten Änderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks begleitet.

Am wachen Tier bewirkt also eine Hypoxie eine starke Aktivierung des efferenten Herzsympathikus, die mit einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz einhergeht. Im Mittel erhöht sich die Sympathikusaktivität am wachen Hund um 60%, in Kombination mit Chloralose jedoch um 30% im Vergleich zu den Verhältnissen in der Kontrollperiode unter Luftatmung. Daß übrigens das narkotisierte Tier insgesamt weniger empfindlich auf den gleichen Reiz reagiert, wird auch am relativ geringeren Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg erkenntlich. Die Chloralose-

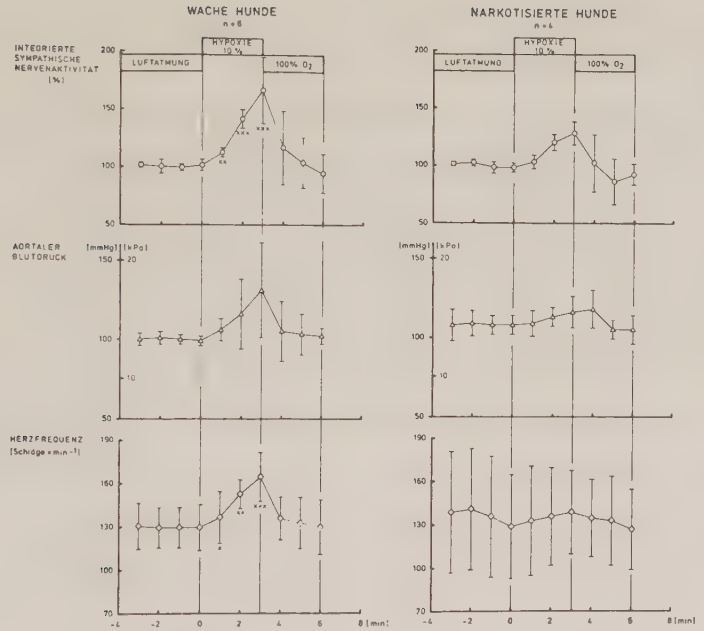

Abb.6
Efferenter Herzsympathikus, Blutdruck und Herzfrequenz unter Hypoxie an wachen und narkotisierten Hunden. Mittelwerte (± SE) von 6 bzw. 4 Versuchen im Wachzustand bzw. unter Chloralose (80 ug/kg). x: $p < 0,05$; xx: $p < 0,01$; xxx: $p < 0,005$. Wegen der geringen Versuchszahl wurden für die Versuche am narkotisierten Tier keine Signifikanzberechnungen angestellt.
Unter Sauerstoffmangelatmung steigen am wachen wie am narkotisierten Tier die integrierte Nervenaktivität sowie Blutdruck und Herzfrequenz an, Effekte, die durch die Sauerstoffatmung rückgängig gemacht werden. Die Zunahme der Sympathikusaktivität ist mit maximal 60% beim wachen Tier etwa doppelt so groß wie unter Chloralosenarkose.
Hypoxie bewirkt also eine starke Aktivierung des efferenten Herzsympathikus, und zwar stärker am wachen wie am narkotisierten Tier.

Narkose beeinflußt demnach nur das Ausmaß, nicht jedoch die Richtung der Effekte.
Zum gleichen Schluß führen nach Abb.7 die Versuche, bei denen Blutvolumenänderungen als Stimulus zur Testung der Reagibilität des sympathischen Nervensystems angewendet wurden. Danach löst ein Aderlaß in der Größenordnung von etwa 13% des geschätzten Blutvolumens eine Aktivierung des Sympathikus aus, und zwar sowohl an wachen Hunde (links im Bild) wie auch unter Chloralose-Narkose (rechts im Bild), Effekte, die nach Retransfusion des entnommenen Blutes wieder umgekehrt werden. Anders als bei den Hypoxie-Versuchen geht diese Aktivierung jedoch bei gleichbleibender Herzfrequenz mit einem geringfügigen Blutdruckabfall einher. Auch hier besteht kein prinzipieller, lediglich ein quantitativer Unterschied zwischen Wachzustand und Narkose.

Um schließlich die Reaktion des efferenten Sympathikus auch in umgekehrter Richtung zu beeinflussen, wurde bei den normovolämischen Tieren das Blutvolumen mit Dextran-Lösung um etwa 13% des geschätzten Blutvolumens vergrößert. Anders als unter Hypoxie und Aderlaß führt nach Abb.8 Expansion des Blutvolumens sowohl im Wachzustand als auch in Chloralose-Narkose bei leichtem Blutdruckanstieg aber gleichbleibender Herzfrequenz zu einer Hemmung des Herzsympathikus um etwa 40% gegenüber den Kontrollwerten.

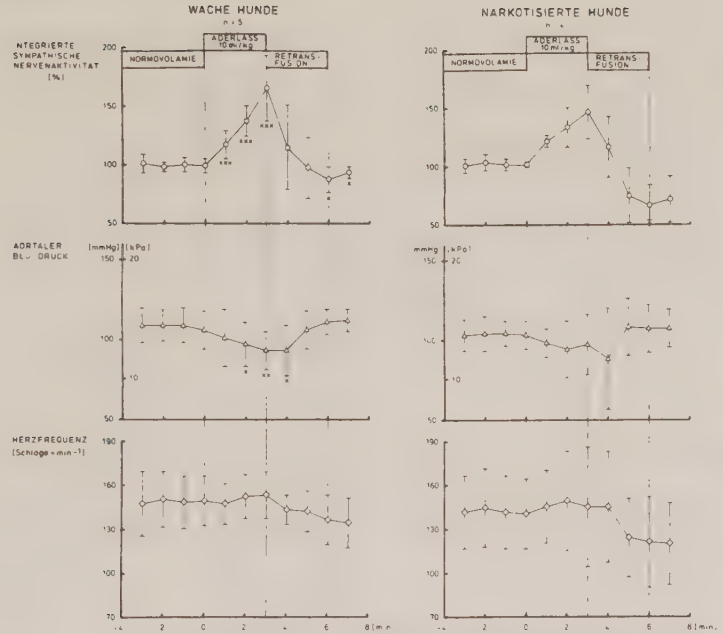

Abb.7
Efferenter Herzsympathikus, Blutdruck und Herzfrequenz im Zeitverlauf nach Aderlaß bzw. Retransfusion des entnommenen Blutvolumens an wachen und narkotisierten Hunden. Mittelwerte (± SE) von 6 wachen und 4 narkotisierten Hunden Als Anästhetikum wurde Chloralose verwendet.
x:p < 0,05; xx:p < 0,01; xxx:p < 0,005. Wegen der geringen Zahl von Versuchen wurde für die narkotisierten keine Signifikanzberechnung erstellt.
Der Aderlaß bewirkt am wachen Hund wie auch unter Chloralose bei leichtem Blutdruckabfall aber konstant bleibender Herzfrequenz eine starke Zunahme der efferent-sympathischen Nervenaktivität. Nach Retransfusion des entnommenen Blutvolumens werden diese Effekte wieder umgekehrt. Die Sympathikusaktivierung ist mit maximal 60% am wachen ausgeprägter als am narkotisierten Tier. Der Aderlaß bewirkt also eine starke Aktivierung des effernten Herzsympathikus, und zwar ausgeprägter am wachen als am narkotisierten Tier.

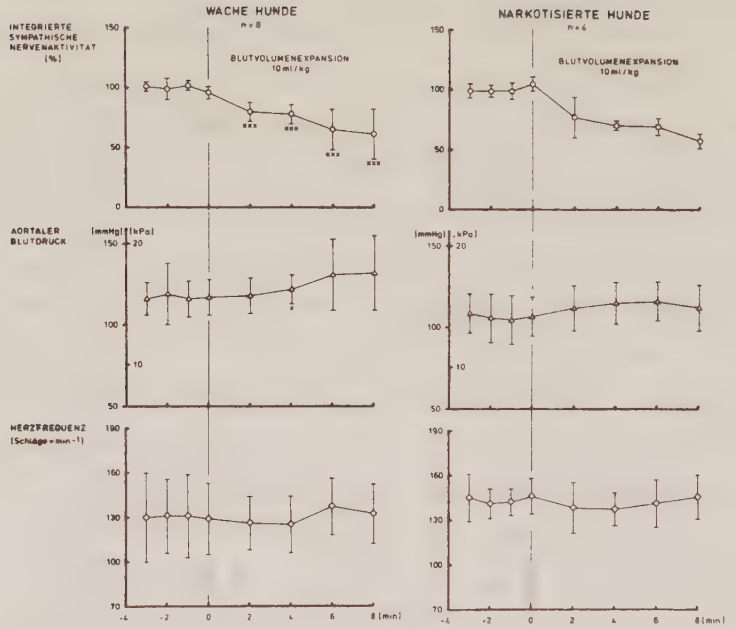

Abb.8
Efferenter Herzsympathikus, Blutdruck und Herzfrequenz im Zeitverlauf nach akuter Expansion des Blutvolumens an wachen und narkotisierten Hunden.
Mittelwerte (± SE) an sechs wachen und vier Hunden unter Narkose mit Chloralose. Das Blutvolumen wurde mit 6%-iger Dextranlösung vergrößert.
x: $p < 0,05$; xx: $p < 0,01$; xxx: $p < 0,005$.
Wegen der geringen Zahl der Versuche wurde für die narkotisierten Tiere keine Signifikanzberechnung erstellt.
Blutvolumenexpansion bewirkt am wachen wie auch am narkotisierten Hund unter Blutdruckanstieg bei konstant bleibender Herzfrequenz eine ausgeprägte Verminderung der integrierten Nervenaktivität, und zwar um 40% in Bezug zu den Kontrollwerten.
Blutvolumenexpansion hemmt also die efferent-sympathischen Antriebe zum Herzen, und zwar im Wachzustand wie in Narkose mit Chloralose.

Hypoxie und Aderlaß aktivieren also trotz entgegengesetzter Effekte auf den Blutdruck in ausgeprägter Weise die efferent-sympathischen Antriebe zum Herzen, während Blutvolumenexpansionen ohne nennenswerten Blutdruckabfall und Herzfrequenzänderungen den Herzsympathikus stark hemmen. Chloralose beeinflußt zwar das Ausmaß, nicht aber die Richtung dieser Effekte.

3.4 Gegenüberstellung der maximalen Änderungen der integrierten sympathischen Nervenaktivität des N. cardiacus für die verschiedenen Testmanöver.

Um den vergleichenden Überblick über das Ausmaß der Reaktionen des efferenten Herzsympathikus bei den verschiedenen experimentellen Maßnahmen zu verschaffen, wurden die durchschnittlichen, maximalen Änderungen in Abb.9 am wachen und narkotisierten Hund einander gegenübergestellt.

Danach wird durch einen temporären Blutdruckanstieg durch intravenöse Injektion von Noradrenalin die Sympathikusaktivität vollständig gehemmt, Hypoxie und Aderlaß erhöhen die efferent-sympathischen Antriebe zum Herzen etwa gleich stark um etwa 60%, während sie durch Expansion des Blutvolumens um etwa 40% vermindert werden. Unter DHP nimmt die Sympathikusaktivität um etwa 50%, bei einer höheren Dosis (0,5 mg/kg) um 40% zu. Unter Chloralose-Narkose sind die Effekte

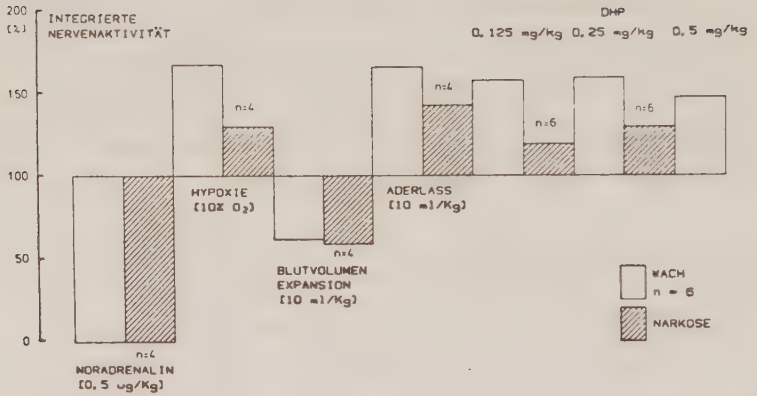

Abb.9
Einfluß von Dehydrobenzperidol (DHP) auf die Summenaktivität des N. cardiacus an wachen und narkotisierten Hunden im Vergleich mit den an den Tieren getesteten Reaktionen auf Noradrenalin-Injektion, Sauerstoffmangelatmung sowie Blutvolumenänderungen.
Die Mittelwerte der Ergebnisse stammen mit Ausnahme der physiologischen Versuche in Chloralose-Narkose (n=4) von jeweils 6 Hunden zwischen dem 1. und 7. postoperativen Tag. Ableitung vom N. cardiacus; Sauerstoffmangelatmung mit einer inspiratorischen Konzentration von 10% Sauerstoff in Stickstoff; Blutvolumenänderungen +13% des zu 80 ml/kg angenommenen Blutvolumens.
Die aktivierende Wirkung von DHP erweist sich als ebenso stark wie unter Hypoxie und Aderlaß, während Bluttransfusionen eine Hemmung vergleichbaren Ausmaßes bewirkt. Unter Chloralose-Narkose sind die Effekte gleichgerichtet und außer im Noradrenalin-Test und nach Expansion des Blutvolumens deutlich weniger stark ausgeprägt als im Wachzustand.
Insgesamt sind demnach die DHP-Effekte als stark zu bewerten.

gleichgerichtet und außer im Noradrenalin-Test und nach Expansion des Blutvolumens deutlich weniger stark ausgeprägt als im Wachzustand. In Narkose mit Chloralose wird also nur das Ausmaß, nicht jedoch die Richtung der Effekte beeinflußt. Im Vergleich mit den die efferent-sympathischen Antriebe besonders fördernden Hypoxie- und Aderlaßversuche sind die DHP-Effekte auf den efferenten Herzsympathikus insgesamt als stark zu bewerten.

3.5 Reaktionen der efferent-sympathischen Nervenaktivität des N. splanchnikus auf physiologische und pharmakologische Reize.

Soweit beschränken sich die Aussagen nur auf die Analyse der Summenaktivität des N. cardiacus. Um des weiteren zu überprüfen, ob und in wieweit die verschiedenen Maßnahmen auch die efferent-sympathischen Antriebe zu anderen Organen beeinflussen, wurde in zusätzlichen Versuchen der Effekt der verschiedenen Maßnahmen auf die Aktivität des N. splanchnicus untersucht.
Nur in einem Versuch gelang die simultane Ableitung der Aktivität vom N. cardiacus und N. splanchnicus am wachen Hund. Die Originalregistrierung dieses Versuches in Abb.10 läßt die gleichgerichtete Reaktion an beiden Nerven erkennen. Zwar ist das Ausmaß der Aktivierung nach der DHP-Injektion an der integrierten Nervenakti-

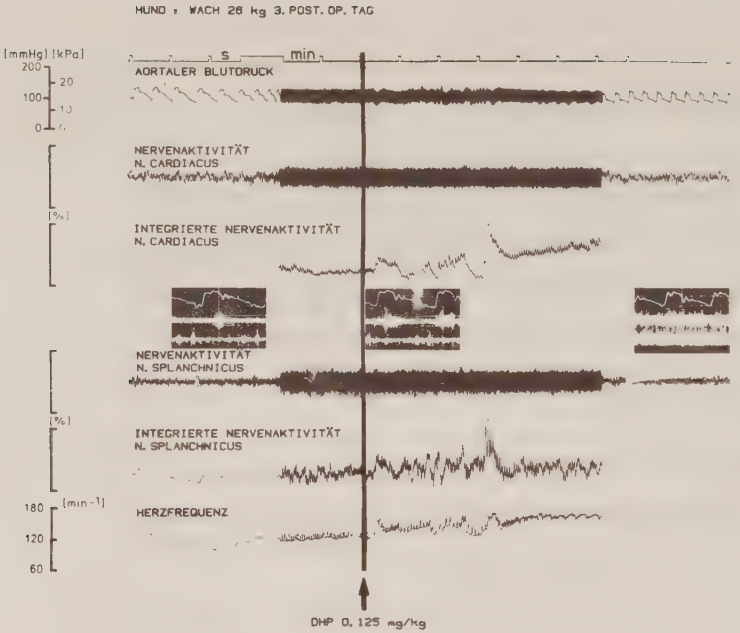

Abb.10
Efferente Nervenaktivität des N. cardiacus und des N. splanchnicus nach Injektion von DHP. Wacher Hund. Am 3. postoperativen Tag, Originalregistrierung, Simultanableitung von beiden Nerven.
Nach Injektion von DHP nimmt der efferente Nervenimpulsstrom an beiden Nerven allmählich zu und erreicht nach einigen Minuten ein Maximum. Diese Aktivierung äußert sich deutlich in einer Erhöhung und Verbreiterung der pulssynchronen Entladungssalven in den Oszillographenbildern und auch im Anstieg der integrierten Nervenaktivität von beiden Nerven. Trotz Herzfrequenzanstieg fällt der Blutdruck geringfügig ab.
DHP aktiviert also den efferenten Nervenimpulsstrom sowohl zum Herzen wie auch zum Splanchnicusgebiet.

vität des N. splanchnicus weniger stark ausgeprägt als am N. cardiacus, dennoch erkennt man an den Oszillographenbildern deutlich die Zunahme der Spikeaktivitäten an beiden Nerven.

Zusätzlich wurde bei drei Hunden die efferent-sympathische Nervenaktivität ausschließlich am N. splanchnicus im Wachzustand abgeleitet, und die Änderung des Impulsstromes nach DHP-Injektion und nach verschieden anderen Stimuli verfolgt. Die maximalen Änderungen des efferenten Impulsstromes dieses Nerven wurde in Tab. 1 für die verschiedenen experimentellen Maßnahmen zusammengestellt. Wegen der zu geringen Versuchszahlen wurden die Ergebnisse nicht statistisch bearbeitet. Es ist aber dennoch festzustellen, daß die Summenaktivität des N. splanchnicus auf die verschiedenen experimentellen Maßnahmen ebenso reagiert wie die des N. cardiacus, nämlich mit einer vergleichbaren Zunahme nach Injektion von DHP, unter Hypoxie und Hypovolämie bzw. mit einer Abnahme unter Hypervolämie.

Vermutlich sind demnach die durch DHP wie durch die verschiedenen Testreize induzierten Änderungen der Summenaktivität des N. cardiacus Ausdruck einer generellen, also nicht organspezifischen Änderung efferent-sympathischer Antriebe.

Tab. 1

Testmanöver	Zeitpunkt	Max. Änderung der eff. symp. Aktivität des N. splanchnicus
DHP 0,125 mg/kg	3. post Op.-Tag	+ 50 %
DHP 0,25 mg/kg	1. post Op.-Tag	+ 20 %
DHP 0,5 mg/kg	2. post Op.-Tag	+ 25 %
Hypoxie	2. post Op.-Tag	+ 54 %
Hypovolämie	1. post Op.-Tag	+ 42 %
Hypovolämie	1. post Op.-Tag	+ 30 %
Hypovolämie	2. post Op.-Tag	+ 54 %
Hypovolämie	2. post Op.-Tag	+ 65 %
Hypervolämie	Op.-Tag	- 46 %
Hypervolämie	1. post Op.-Tag	- 30 %
Hypervolämie	2. post Op.-Tag	- 32 %

3.6 Zusammenfassung der wichtigsten Resultate

1. DHP aktiviert den efferenten sympathischen Impulsstrom um 60% am wachen Tier und um 20% bei den narkotisierten Hunden. Dieser Effekt ist nicht dosisabhängig.

2. Hypoxie mit 10% Sauerstoff und Aderlaß aktivieren den efferenten Herzsympathikus am wachen Hund um 60% bzw. um 40% in Chloralose-Narkose., während Blutvolumenexpansion bei beiden Versuchsgruppen um etwa 40% hemmt.

3. Eine Narkose mit Chloralose beeinflußt die Reaktion des Herzsympathikus auf die verschiedenen experimentellen Maßnahmen lediglich quantitativ, nicht aber qualitativ.

4. Qualitativ reagiert auch der N. splanchnicus auf verschiedene Testmanöver gleich.

4.0 Methodenkritik

Mit den verwendeten Einstichelektroden eigener Konstruktion aus korrusionsbeständigem Wolframdraht, kurzen und abgeschirmten Zuleitungen zu dem mitimplantierten, rauscharmen Miniaturverstärker und durch sorgfältigen Verguß der Elektroden und Fixierung im Gewebe ließen sich eine Reihe von Störfaktoren wie Grundrauschen, elektromagnetische Einstreuungen weitgehend eliminieren und die durch die Oszillographenbilder dokumentierten Entladungssalven zuverlässig registrieren.

Ständig wurde das Signal der abgeleiteten Nervenaktivität über einen Audiomonitor auf die für den Sympathikus charakteristischen niederfrequenten, pulssynchronen, salvenartigen Entladungsmustern überprüft. Evtl. Störungen durch Muskelaktionspotentiale, die trotz guter Isolierung der Ableitstelle und der Verwendung von Frequenzfilter nicht immer vermieden werden konnten, wurden hierdurch sofort identifiziert, und verfälschte Registrierungen konnten von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Handelt es sich bei den registrierten Signalen aber um sympathische Efferenzen oder aber um denkbare Herzafferenzen? Da sich die Entladungsrate nicht änderte, wenn der N. cardiacus herzwärts von den Ableitelektroden durch lokale Kälteanwendung blockiert wurde oder wenn in zwei Versuchen das Herz durch Installation von 2%-igem

Procain in die Perikardhöhle komplett denerviert wurde, kann man davon ausgehen, daß in der Tat efferent-sympathische Aktivitäten registriert wurden. Dafür spricht auch das Ergebnis der regelmäßig durchgeführten Noradrenalin-Tests, die ausnahmslos die Aktivität des N. cardiacus temporär und vollständig blockierten, während im Falle einer Beteiligung von Herzafferenzen eine Aktivierung zu erwarten gewesen wäre.

Der Aussagewert der integrierten Summenaktivität im Hinblick auf Änderungen des Aktivierungsszustandes des efferenten Sympathikus im Zeitverlauf wurde durch die Registrierungen dokumentiert. Von den beiden prinzipiellen Möglichkeitemn entweder die Spikes pro Zeiteinheit zu zählen (Vogt, Thämer, 1980) oder aber wie andere die Hüllkurve über der gleichgerichteten Einzelsalve zu integrieren (Schad, Seller, 1975; Niederstrasser, 1982), haben wir uns für den zweiten Weg entschieden, weil hier die Informationen Amplitude und Dauer der Salve, die sich beide proportional mit dem Blutdruck ändern können, im Analogsignal enthalten ist. Um dabei Einflüsse auf das integrierte Signal durch Herzfrequenzänderung auszuschließen, wurden in jedem Versuch die Entladungssalven auf dem Oszilloskop fortlaufend visuell verfolgt, und die Feststellung einer Änderung der Sympathikusaktivität nur dann getroffen, wenn sich tatsächlich beide Para-

meter, d.h. Amplitude und Dauer der Salve geändert hatten. Schließlich wurde auch das Ausmaß der Effekte in jedem einzelnen Versuch und vor jedem Versuchsmanöver durch den Noradrenalin-Test relativiert, d.h. der Nullpunkt für das integrierte Nervensystem wurde wiederholt festgestellt, so daß die relativen Änderungen der Effekte in überschaubaren und kurzen Zeiträumen bis maximal 20 Minuten in den DHP-Versuchen beurteilt wurden, wodurch Änderungen der Ableitbedingungen als Störmomente weitgehend ausgeschlossen wurden.

Trotzdem ist der Vergleich der Nervenaktivität angesichts der von Tier zu Tier recht unterschiedlichen Aktivität wie vor allem auch angesichts der beim gleichen Tier von Tag zu Tag abnehmenden Aktivität problematisch. Da sich der Geräuschpegel des Ableitsystems selbst postoperativ kaum änderte, ist wohl die im postoperativen Verlauf regelmäßig zu beobachtende Abschwächung der Signale vermutlich weniger Ausdruck einer Normalisierung der durch die Operation gesteigerten Sympathikusaktivität als vielmehr Folge beeinträchtigter Ableitbedingungen durch Eindringen von Feuchtigkeit zwischen den Elektroden bzw. Bindegewebereaktionen in ihrer Umgebung. Dieses Problem ließ sich nicht lösen. Trotzdem aber war es möglich, durch den Noradrenalin-Test wie auch durch die anderen experimentellen Testmaßnahmen wie Sauerstoff-

mangelatmung und Blutvolumenänderungen in jedem Versuch den physiologischen Spielraum des Systems zu dokumentieren und in Bezug darauf die pharmakologischen Effekte zu relativieren.

Methodisch ist es also derzeit weder möglich, aus der Summenaktivität sympathischer Nerven Aussagen über individuelle Unterschiede des Sympathikustonus zu treffen, noch seine Änderungen über Zeiträume von Tagen zu beurteilen, wohl aber lassen sich kurzfristige Änderungen unter definierten Versuchsbedingungen sichtbar machen und auf der Basis der individuellen Reagibilität des Systems das Ausmaß solcher Tonusänderungen quantifizieren.

Insgesamt ließen sich also bei der hier verwendeten Ableit- und Registriermethoden Änderungen efferent-sympathischer Antriebe zum Herzen wie auch zum Splanchnicusgebiet wiedergeben und durch Beschränkung des Zeitraums, in dem Abweichungen der Nervenaktivität vom steady-state als Antwort auf die verschiedenen Stimuli gemessen wurden, wie durch Verwendung einer Relativskala, der efferent-sympathische Impulsstrom sowohl qualitativ als auch quantitativ beurteilen, und auf dieser Basis die Wirkung von DHP am wachen wie narkotisierten Tier zuverlässig beurteilen.

5.0 Diskussion

DHP aktiviert also am wachen Tier wie auch in Narkose mit Chloralose die efferent-sympathischen Antriebe zum Herzen und wohl auch zu den Organen des Splanchnicusgebietes. Diese exzitatorische Wirkung ist sogar als ausgesprochen stark zu bewerten, wenn man sie mit den Effekten der hier angewendeten physiologischen Stimuli vergleicht.

Geht man davon aus, daß die postganglionären Sympathikusneurone, deren Aktivität als neurophysiologisches Korrelat des Sympathikotonus hier bewertet wurde, die letzte gemeinsame Endstrecke aller aus dem ZNS kommenden efferentsympathischen Informationen führen, dann werden diese Antriebe durch DHP in üblicher Dosierung am wachen Tier beträchtlich verstärkt und nicht etwa gehemmt, wie bislang auf Grund von Beobachtungen an narkotisierten Tieren angenommen wurde. Diese konträre Ansicht stützt sich auf Beobachtungen an Katzen in Basisnarkose mit Lachgas oder auch Chloralose-Urethan, bei denen die Summenaktivität des Halssympathikus bzw. des Nierensympathikus durch DHP unzweifelhaft gehemmt wird (Havers, Kreppel, 1966; Ampofo, 1969; Wagner, 1972; Tauberger et al., 1975; Schulte am Esch et al., 1975). Man könnte nun vermuten, daß diese Unterschiede in der Reaktion des Systems damit zusammenhängt, daß der Herzsympathikus auf DHP prinzipiell anders reagiere

als der Hals- bzw. Nierensympathikus. Da aber nach den eigenen Beobachtungen die sympathischen Efferenzen zum Splanchnicusgebiet qualitativ als auch quantitativ ähnlich reagierten wie zum Herzen, was ebenso für eine uniforme und nicht für eine organspezifische Antwort des sympathischen Systems auf DHP spricht, ist diese Vermutung unwahrscheinlich, wahrscheinlicher ist demgegenüber, daß Unterschiede in der Richtung der DHP-Effekte durch die Interaktion zwischen DHP und den Narkosemitteln verursacht werden. Generell nämlich wird der Aktivierungszustand des ZNS, der seinerseits in aller Regel mit gleichgerichteten Änderungen des Sympathikotonus einhergeht, durch Sedativa und Anästhetika additativ gedämpft (Stumpf, 1975; Stumpf, 1979). Bei kombinierten Anwendung primär am ZNS angreifender Pharmaka ist deshalb stets zu fragen, ob ein beobachteter Effekt Ausdruck der Eigenwirkung des zu testenden Pharmakons ist oder aber Folge einer Wirkungsverstärkung des Anästhetikums.
Stumpf (1975) hat an Mäusen eine Vielzahl von Sedativa auf ihre Wechselwirkung speziell mit Lachgas untersucht und fand, daß unter anderem auch DHP eine Lachgasnarkose additativ vertieft. Es ist deshalb nicht überraschend, wenn Tauberger und Mitarbeiter in Basisnarkose mit Lachgas unter DHP eine Sympathikusaktivitätshemmung beobachteten, die hier also allem Anschein nach Folge der

Wechselwirkung zwischen Lachgas und DHP ist, nicht jedoch Ausdruck der Eigenwirkung von DHP. Ebenso erklärt sich die DHP-Wirkung auch in den Versuchen mit Chloralose-Urethan, wobei allem Anschein nach die dämpfende Wirkung von Urethan verstärkt wird; denn nach den eigenen Versuchen verändert Chloralose, als Monoanästhetikum verwendet, die Reaktion des sympathischen Nervensystems auf DHP nur quantitativ, nicht jedoch qualitativ im Vergleich zu den Verhältnissen im Wachzustand. Ob also in Basisnarkose die Reaktion des sympathischen Nervensystems Rückschlüsse auf die Verhältnisse im Wachzustand erlaubt oder nicht, wird demnach prinzipiell von der Wahl des Anästhetikums bestimmt. Chloralose hat dabei im Gegensatz zu der Mehrzahl von Anästhetika wie Halothan, Barbiturate und wohl auch Urethan keine dämpfende Wirkung am ZNS (Schad, Seller, 1975), und es löst auch im Einklang damit eine exzitatorische Kreislaufumstellung mit Blutdruckanstieg bei weitgehender Erhaltung der Baroreflexfunktion aus (Schumacher, Arndt, 1978), so daß sich dieses Anästhetikum in besonderer Weise für neurophysiologische Studien am vegetativen Nervensystem empfiehlt.

Die eigenen Beobachtungen erlauben allerdings nicht zu entscheiden, ob die durch DHP induzierte Steigerung ef-

ferent-sympathischer Antriebe durch eine direkte Wirkung von DHP an zentralen, autonomen Neuronen ausgelöst wird, oder ob sie reflektorisch über Vermittlung der Baroreflexe durch den begleitenden Blutdruckabfall zustandekommt. Der geringfügige Blutdruckabfall, der zu den regelmäßig zu beobachtenden Kreislaufmanifestationen der DHP-Wirkung zählt (Ampofo, 1966; Wagner, 1972; Tauberger et al., 1975), läßt sich auf der Basis der dem DHP eigenen Blockade alpha-adrenerger Rezeptoren der glatten Muskulatur deuten (Van Nueten, Reneman, Janssen, 1977; Hyatt, Muldoon,Rorie, 1980). Da schließlich DHP im Unterschied zu einer Reihe anderer, am ZNS dämpfend wirkender Pharmaka wie Barbiturate und Inhalationsanaesthetika die Baroreflexaktivität und damit die Fähigkeit des Organismus, wie auch immer ausgelöste Blutdruckänderungen reflektorisch entgegenzuwirken, nicht beschneidet (Arndt, Mameghani, 1980), gewinnt die Deutung der Effekte als reflektorische Antwort auf den durch DHP induzierten Blutdruckabfall zumindest an Wahrscheinlichkeit.
Das Ausmaß solcher reflektorisch über die Baroreflexe ausgelösten Änderungen des Sympathikotonus werden in den eigenen Versuchen vor allem im Noradrenalin-Test deutlich, bei denen unter Blutdruckanstieg die Sympathikusaktivität regelmäßig blockiert wurde, ein Effekt, der auch von Niederstrasser, 1982, beobachtet und von ihm als Test der

Reagibilität des Systems benutzt wurde. Darüber hinaus, wurde von verschiedener Seite am wachen Tier, und zwar an Nierennerven (Schad, Seller, 1975; Gross, Kirchheim, 1980), und sogar an Muskelnerven wacher Menschen (Hagbarth et al., 1971; Delius et al., 1971) ein reziprokes Verhältnis zwischen Blutdruck und Sympathikusaktivität festgestellt, so daß unter Einbeziehung der eigenen Beobachtungen am N. cardiacus wie auch am N. splanchnicus die blutdruckabhängigen Aktivitätsänderung als uniforme Antwort des sympathischen Systems zu deuten ist. Die einzig bekannte Ausnahme bilden Hautnerven, die keine blutdruckabhängigen Sympathikusaktivitätsänderungen aufweisen (Hagbarth et al., 1971; Delius et al., 1971).

Ebenso stark sind auch die Aktivierungs- und Hemmeffekte von Blutvolumenänderungen, die unabhängig von den Baroreflexen über kardiopulmonale Reflexe vermittelt werden; denn die Aktivierung bzw. die Hemmung des efferenten Nierensympathikus durch Aderlaß, Retransfusion des entnommenen Blutes bzw. Blutvolumenexpansion findet nach Beobachtungen von Seller und Mitarbeiter trotz Ausschaltung der Barorezeptoren, nicht jedoch nach Ausschaltung der kardiopulmonalen Afferenzen durch Vagotomie statt.

Demnach stehen die sympathischen Antriebe zu Niere, Herz und nach den eigenen Beobachtungen auch zu den Organen des Splanchnicus unter der reflektorischen Kontrolle durch kar-

diopulmonale Reflexe, und zwar derart, daß zwischen dem Füllungszustand der Pulmonalzirkulation und der Sympathikusaktivität ein reziprokes Verhältnis besteht, wobei sich die klassischen Baroreflexe allem Anschein nach diesen Reflexen unterordnen.

Des weiteren steht der efferente Sympathikus auch unter der Kontrolle der Chemoreflexe. Sauerstoffmangel gilt als ein besonders stark aktivierender Reiz (Fischer et al., 1955; Kirchner, 1973; Tauberger et al., 1975). Das bestätigt sich auch in den eigenen Versuchen, denn an wachen Tieren wie auch unter Narkose mit Chloralose wurde während der Hypoxiephase eine besonders starke Zunahme der Summenaktivität an beiden Nerven beobachtet. Die also in Übereinstimmung mit den zitierten Autoren im Noradrenalin-, Blutvolumen- und Hypxietest beobachteten Änderungen der Sympathikusaktivität sind demnach reflektorischer Natur, sie waren reproduzierbar und boten sich somit als Vergleich der hier primär interessierenden DHP-Effekte an. Wenn also im Hypoxieversuch wie nach Aderlaß die Sympathikusaktivität um 60% zu- und nach Expansion des Blutvolumens um 40% abnahm, dann sind vor diesem Hintergrund die unter DHP aufgetretenen Aktivitätssteigerungen mit etwa 50% als außerordentlich stark zu bewerten. Dabei ist zu betonen, daß die Dosierung für den Hund nicht unmäßig ist. Die geringste verwendete Dosis von 0,125 mg/kg entspricht der Initialdosis

bei einer Neuroleptanalgesie. Diese Dosis wirkt bei allen untersuchten Hunden deutlich sedierend und führte zu den auch von anderer Seite beobachteten geringfügigen Blutdruckabfällen (Ampofo, 1966; Wagner, 1972; Tauberger, 1975). Da schließlich Verdopplung und sogar Vervierfachung dieser Dosis keine zusätzlichen Effekte hatte, darf man schließlich auch davon ausgehen, daß also die beobachteten Effekte in einem physiologisch wie pharmakologisch interessanten Wirkungsbereich liegen.

Für die Deutung der pharmakologischen Wirkung von DHP ist nun beachtenswert, daß es im Hinblick auf das adrenerge Nervensystem offensichtlich gegensinnige Wirkungskomponenten hat: einerseits begünstigt es wegen seiner alphalytischen Wirkung direkter Art an der glatten Gefäßmuskulatur hypotensive Kreislaufeinstellungen und andererseits wirkt es über Vermittlung des zentralen Nervensystems über die ausgeprägte Steigerung efferent-sympathischer Antriebe alpha-stimulatorisch. Es fragt sich deshalb, wie sich diese beiden, einander entgegenlaufenden Komponenten von DHP ergänzen. Hierzu liefern die eigenen Beobachtungen keine verbindlichen Aussagen. Man könnte aber daran denken, daß die ausgeprägte tachykarde Wirkung von DHP, die auch beim Mensch regelmäßig zu beobachten ist (Weiser, 1975; Müller, 1977), durch die Steigerung des kardialen Sympathikotonus erklärt wird, während die

alpha-lytische Komponente von DHP blockiert wird, so daß dann im Endresultat das Kreislaufbild unter DHP durch eine Tachykardie bei niedrigem Blutdruck geprägt wird. Fehlt die alpha-lytische Wirkung wie z.B. bei Ketamin, das den Sympathikus ebenso stark aktiviert wie DHP (Niederstrasser, 1982), dann wird die Tachykardie allerdings von einem starken Blutdruckanstieg begleitet.
Doch ungeachtet der unterschiedlichen Kreislaufmanifestationen sind die Sympathikus-aktivierenden Effekte von DHP und Ketamin beachtenswerte Ausnahmen, denn in der Regel hemmen Sedativa und Anästhetika wie z.B. Barbiturate, Steroidabkömmlinge und insbesondere auch die potenten Inhalationsanästhetika den Sympathikus (Skovsted et al., 1969, 1970 , 1972). Die Ausnahmestellung beider Pharmaka ist nun insofern interessant, als beiden eine günstige Wirkung auf den Verlauf eines hämorhagischen Schocks nachgesagt wird (Böhmert et al., 1972; Longnecker et al., 1976). Besonders eindrucksvoll ist dieses Faktum für Ketamin belegt. Ratten tolerieren nämlich in Ketaminnarkose größere Blutverluste als z.B. in Barbiturat- bzw. Halothannarkose, vor allem aber sind auch die Überlebensraten nach einem definierten hämorhagischen Schock bestimmter Dauer in Ketaminnarkose signifikant größer als in Barbiturat- bzw. Halothannarkose (Longnecker et al.,

1979). Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen müßte man der Verstärkung efferent-sympathischer Antriebe eine günstige Wirkung auf diese spezielle Schockform zuweisen und den Nutzen der gegenwärtig populären alpha-lytischen Therapie in Frage stellen.

Doch abgesehen von der möglichen Bedeutung der eigenen Beobachtungen für die Deutung der Kreislaufumstellungen unter DHP wie für seinen therapeutischen Nutzen sind die einleitend aufgeworfenen Fragen wie folgt zu beantworten:

1. DHP steigert, wachen Tieren injiziert, efferent sympathische Antriebe zum Herzen und wohl auch zum Splanchnicusgebiet.
2. Diese Effekte sind ebenso stark wie unter einer Phase definierter Hypoxie mit inspiratorischen O_2-Konzentrationen von 10 Vol% und wie nach einem Blutverlust von etwa 13% des geschätzten Blutvolumens, sie sind also als stark zu bewerten.
3. Unter Narkose mit Chloralose sind die Reaktionen des sympathischen Nervensystems auf die verschiedenen Maßnahmen in der Richtung gleich, aber im Ausmaß weniger stark ausgeprägt.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirkung des Butyrophenons Dehydrobenzperidol (DHP) auf den efferent sympathischen Herztonus am wachen und narkotisierten Hund zu analysieren und in seinem Ausmaß mit den physiologischen Reaktionen des efferenten Herzsymathikus auf Hypoxie und Blutvolumenänderungen zu vergleichen. DHP soll neben einer Blockade adrenerger alpha-Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur und über seine Wirkung am ZNS eine Hemmung des efferenten Sympathikotonus auslösen. Dieser Schluß basiert allerdings auf Beobachtungen an Tieren in Lachgasnarkose. Da aber DHP die anästhetische Wirkung von Lachgas verstärkt, bleibt notwendigerweise die Frage offen, ob die unter solchen Bedingungen beobachteten Effekte als Folge der Eigenwirkung von DHP oder aber Ausdruck der durch DHP verstärkten Lachgaswirkung sind.
Folglich ließ sich eine endgültige Antwort auf diese Frage nur dann geben, wenn Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka ausgeschlossen wurden, d.h. die Analyse im Wachzustand vorgenommen wurde.

An 13 Hunden wurden über chronisch implantierte Elektroden die Summenaktivität des N. cardiacus in Chloralose-Narkose und zwischen dem 1. und 7. postoperativen Tag im Wachzustand abgeleitet, dabei wurden die Änderungen der Aktivität

nach Aderlaß, Retransfusion des entnommenen Blutvolumens, Blutvolumenexpansion und Hypoxie im Vergleich zur Wirkung von DHP (0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg) betrachtet.

Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:
Ausnahmslos aktiviert DHP den efferenten sympathischen Impulsstrom und zwar um 60% am wachen Tier und um 20% bei narkotisierten Hunden, wobei diese Effekte dosisunabhängig waren. Auf Hypoxie und Aderlaß reagierte der efferente Herzsympathikus mit einer Aktivitätssteigerung um wiederum 60% bei den wachen Tieren und um 40% unter Chloralose-Narkose, während die Blutvolumenexpansion sowohl im Wachzustand als auch unter Chloralose eine Hemmung um etwa 40% zur Folge hatte. Die Narkose mit Chloralose beeinflußt die Reaktion des Herzsympathikus auf die verschiedenen experimentellen Maßnahmen lediglich quantitativ, nicht aber qualitativ.

DHP aktiviert also am wachen Tier wie auch in Narkose mit Chloralose die efferenten sympathischen Antriebe zum Herzen. Diese exzitatorische Wirkung ist sogar als ausgesprochen stark zu bewerten, wenn man sie mit den Effekten der hier angewendeten physiologischen Stimuli vergleicht. Demnach können die unter den Bedingungen einer Lachgas-

Narkose beobachteten Hemmeffekte auf den Sympathikus nicht als Ausdruck der Eigenwirkung von DHP, sondern als Ausdruck der durch DHP vertieften Lachgas-Narkose gedeutet werden.

6.0 Literaturverzeichnis

AMPOFO, M.A.: Tierexperimentelle Untersuchung zur Beeinflussung des zentralen Sympathikotonus in Halothannarkose und Neuroleptanalgesie
Dissertation, Bonn, 1969

ARNDT, J.O., MAMEGHANI: Die Funktion homöostatischer Kreislaufreflexe unter Etomidat, Fentanyl und Dehydrobenzperidol
Anästhesist, 29, 200 - 207, 1980

BÖHMERT, F., HOFINGA, M.L., STEINER, J.: Die Behandlung verschiedener Schockformen mit dem Butyrophenon Dehydrobenzperidol
5. Internationales Bremer NLA Symposium, Teil II, Hrsg. W.F.Henschel, F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York

DELIUS, W., HAGBARTH, K.-E., HONGELL, A., WALLIN, B.G.: Manoevres affecting sympathetic outflow in human skin nerves
Acta physiol. scand., 84, 1972

FISCHER, T., RAULE, W., SERAPHIN, R.: Spontantätigkeit sympathischer Herznerven in Abhängigkeit von Narkose, Atmung und Adrenalin
Pflügers Archiv, 262, 72 -91, 1955

GÖTHERT, H.-J., LOX, RIECKESMANN, J.-M.: Effects of butyrophenons on the sympathetic nerves of the isolated rabbit heart and on the postsynaptic alpha-adrenoceptors of the isolated rabbit aorta
Naunyn-Schmiedeberg`s Archivs of pharmacology, 300, 255 - 265, 1977

GROSS, R., KIRCHHEIM, H.: Effects of bilateral carotid occlusion and auditory stimulation on renal blood flow and sympathetic nerve activity in the conscious dog
Pflügers Archiv, 383, 233 - 239, 1980

HAGBARTH, K.-E., HALLIN, R.G., HONGELL, A., TOREBJÖRK, H.E., WALLIN, B.G.: General characteristics of sym-
Acta physiol. scand., 84, 164 - 176, 1972
Acta physiol. scand., 84, 164 - 176, 1972

HAVERS, L., KREPPEL, E.: Über die Wirkung der Neuroleptanalgesie auf die sympathische Aktivität
Acta Anaesthesiologica Scandinavica, Supplemente 23, 1966

HYATT, M., MULDOON, S., RORIE, D.: Droperidol, a selective antagonist of postsynaptic alpha-adrenoceptors in canine saphenous vein
Anesthesiology, 53 (4), 281 - 286, 1980

KEHREL, H., MUTHARAGLU, N., WEIDINGER, H.: Über phasische Einflüsse und den Einfluß der Asphyxie auf den Tonus des sympathischen Kreislaufzentrums
Zeitschrift für Kreislaufforschung, 51, 1962

KIRCHNER, F.: Die Beziehungen zwischen Veränderungen der Aktivität sympathischer Nierennerven und Verhaltensereignissen bei nicht narkotisierten Katzen
Basic Research in Cardiology, 69, 3, 1973

LONGNECKER, D.E.: Influence of anesthetic agent on survival following hemorrhage
Anesthesiology, 45, 1976

LONGNECKER, D.E., MC COYS, DRUCKER, W.R.: Anesthetic influence on response to hemorrhage in rats
Circ. ShocK, 6 (1), 55 - 60, 1979

MILLER, M.E., CHRISTENSEN, G.C., EVANS, H.E.: Anatomy of the dog
Saunders, Philadelphia, London, 1974

MÜLLER, D.: Neurophysiologische Parameter bei droperidol-induzierten Psychosen
Psychiat. Neurol. med. Psychol., Leipzig, 29, 1977

NIEDERSTRASSER, D.: Vergleich der Wirkung von Ketamin auf die Aktivität des Herzsympathikus, den arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz bei wachen und narkotisierten Hunden
Dissertation, Düsseldorf, 1982

NUETEN, J. VAN, RENEMANN, R., JANSSEN, P.: Specific alpha-adrenoceptor blocking effect of Droperidol on isolated smooth muscles
European Yournal of Pharmakology 44, 1 - 8, 1977

NINONIYA, I., YONEZAWA, Y., WILSON, M.: Implantable elec-
Implantable electrode for recording nerve signals
Yournal of Applied Physiology Vol. 41 No.1, 1976

SCHAD, H., SELLER, H.: A method of recording automatic nerve aktivity in unaesthetized, freely moving cats
Brain Research, 100, 425 - 430, 1975

SCHAD, H., SELLER, H.: Nerve aktivity by volume-expansion in conscions cats
Pflügers Archiv, 363, 155 - 159, 1976

SCHMITT, H., SCHMITT, H., FENARD, S.: A technic for recording sympathetic nerve activity in unaesthetzid dogs
Neuropharmacology, 13, 347 - 351, 1974

SCHUMACHER, J.G., ARNDT, J.O.: Der Effekt von Methohexital, Dehydrobenzperidol sowie von Chloralose auf die Aktivität der Barorezeptoren des Aortenbogens decerebrierter Katzen
Anaesthesist, 27, 10 - 20, 1978

SCHULTE AM ESCH, J., TAUBENBERGER, G., CLOSTERMANN, M.: Effect of Halothane and Dehydrobenzperidol on circulation and central sympathetic activity
Anaesthesiology and Rescicutation, 93, 188 - 192, 1975

SKOVSTED, P., PRICE, M.L., PRICE, H.L.: The effects of Halothane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes
Anaesthesiology, 31, 507 - 514, 1969

SKOVSTED, P., PRICE, M.L., PRICE, H.L.: The effect of short-acting barbiturartes on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes
Anaesthesiology, 33, 10 - 18, 1970

SKOVSTED, P., PRICE, H.: The effects of Ethtane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes
Anaesthesiology, 36, 1972

STUMPF, C., GOGOLAK, G., HUCK, S., ANDIES, A.: Wirkung zentral dämpfender Pharmaka auf die Stickoxydul- Narkose
Anaesthesist, 24, 1975

STUMPF, C., JINDRA, R., HUCK, S., EWERS, H.: Wechselwirkungen zwischen Stickoxydul und zentral wirkenden Pharmaka
Anaesthesist, 28, 3 - 8, 1979

TAUBERGER, G., SCHULTE AM ESCH, J., ENGELHARDT, H.G., WAGNER, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen der Sympathikusaktivität und des Kreislaufs bei Neuroleptanalgesie
Anaestesist, 24, 496 - 499, 1975

VOGT, A., THÄMER, V.: Vagal and sympathetic reflexes of left ventricular origin on the efferent activity of cardiac and renal nerves on anaesthetized cats
Basic Res. Cardiol., 75, 635 - 645, 1980

WAGNER, H.: Wirkung von Dehydrobenzperidol auf den Kreislauf und den zentralen Sympathikotonus der Katze in Lachgasanalgesie
Dissertation, Bonn, 1972

WEISER, G., TAHEDL, A., REISECKER, F., MEYER, H.: Vorteile der Initialbehandlung akuter Schizophrener mit hochdosiertem Dehydrobenzperidol
Arzneim.-Forschung 25, Nr. 11, 1845 - 1848, 1975

WEIDINGER, G., LESCHHORN, V.: Sympathische Tonisierung und rhythmische Blutdruckschwankungen
Zeitschrift für Kreislaufforschung, Band 53, Heft 10

Herrn Prof. Dr. J.O. Arndt danken wir für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn L.F. Samodelov sind wir für die tatkräftige Mitarbeit und technische Hilfe bei der Versuchsdurchführung dankbar.

Zu besonderem Dank sind wir Frau E. Pütz und Frau A. Nebert für die Fertigstellung der Zeichnungen und Anfertigung der Abbildungen verpflichtet.

Herrn M. Krossa danken wir für die Beratung in allen technischen Fragen.

Am 28.1.1953 wurde ich, Bernhard Wilhelm Köther, als erstes Kind des Kaufmanns Günter Köther und seiner Ehefrau Hanneliese, geb. Breitenstein in Düsseldorf geboren.

Von Ostern 1959 bis 1963 besuchte ich die Grundschule am Paulusplatz in Düsseldorf. Nach dem Besuch des Rethel-Gymnasiums in Düsseldorf von 1963 bis 1971 bestand ich am 22.5.1971 dort das Abitur.

Vom Wintersemester 1971/72 studierte ich an der RWTHA im Aachen Physik und bestand am 22.10.1974 das Vordiplom in Physik. Danach wechselte ich zur Universität Düsseldorf und studierte neben Physik zusätzlich Mathematik für die Sekundarstufe I und II. Von Oktober 1974 bis Januar 1978 unterrichtete ich am Rethel-Gymnasium in Düsseldorf Mathematik und Physik in der Sekundarstufe I.

Zum Wintersemester 1977/78 erhielt ich an der Universität Düsseldorf einen Studienplatz für Humanmedizin.
Im Sommer 1979 absolvierte ich die Ärztliche Vorprüfung in Düsseldorf. Im Sommer 1980 bestand ich den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im Sommer 1982 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Düsseldorf.

Seit dem 19.3.1982 bin ich mit der Medizinstudentin Brigitte Keldenich-Köther verheiratet.

Am 26. Juni 1958 wurde ich, Rolf Rossaint, als zweites von drei Kindern des katholischen Ingenieurs Herbert Rossaint und seiner Ehefrau Henny, geb. Borbet, in Neuss geboren.

Von April 1965 bis Sommer 1968 besuchte ich die katholische Hubertus-Volksschule in Schiefbahn, jetzt Willich 3. Daran anschließend absolvierte ich bis Sommer 1977 das St.-Bernhard-Gymnasium mit dem Abschluß des Abiturs.

Im Anschluß daran begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf. Im August 1979 bestand ich die Ärztlich Vorprüfung, im Sommer 1980 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und im Sommer 1982 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Seit dem 22. Februar 1980 bin ich mit der Medizinisch-Technischen-Assistentin Ursula Rossaint, geb. Hahlen, verheiratet. Am 14. Oktober 1982 wurde unsere gemeinsame Tochter, Nina Rossaint, geboren.